

# Ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής σε υπερτασικούς ασθενείς

**Δ. Κωνσταντινίδης  
Κ. Τσιούφης  
Θ. Καλός**

**Η. Νικολακόπουλος  
Δ. Τούσουλης**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ενώ είναι γνωστές οι καρδιακές, νεφρικές και εγκεφαλικές επιπλοκές της υπέρτασης, η σχέση της με τα αορτικά ανευρύσματα τείνει να παραμελείται τόσο στις μελέτες όσο και στην κλινική πράξη. Η διάταση της αορτής είναι ένας συνηθισμένος φαινότυπος στους υπερτασικούς ασθενείς, σε σημείο μάλιστα που από κάποιους τείνει να θεωρηθεί βλάβη οργάνου-στόχου. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της υπέρτασης και των διαστάσεων της αορτής παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι οι τιμές της αρτηριακής πίεσης ιατρείου δεν σχετίζονται άμεσα με τη διάμετρο της θωρακικής αορτής. Παραδοσιακά στη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών με αορτικά ανευρύσματα χρησιμοποιούνται β-αποκλειστές και φάρμακα του άξονα, αν και οι μελέτες που έχουν δείξει οφέλη από τη χρήση τους αφορούν ασθενείς με σύνδρομο Marfan. Καμία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη δεν έδειξε ότι η φαρμακευτική αγωγή μειώνει σημαντικά το ρυθμό διάτασης της αορτής σε υπερτασικούς ασθενείς. Στο άρθρο αυτό γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχέσης της αρτηριακής υπέρτασης και της διάτασης της θωρακικής αορτής καθώς και της διαχείρισης των υπερτασικών ασθενών με ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Ανεύρυσμα αορτής, υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η πιο συχνή πάθηση και αφορά περισσότερο από 1 δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως και πάνω από 65 εκατομμύρια ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής<sup>1</sup>. Σε παγκόσμιο επίπεδο, πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι υπεύθυνη για περίπου 7,1 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου είναι 69%, στους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 77% και 74% στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>2</sup>. Ενώ είναι γνωστές οι καρδιακές, οι νεφρικές και οι εγκεφαλικές επιπλοκές της υπέρτασης, η σχέση της με τα αορτικά ανευρύσματα τείνει να παραμελείται τόσο στις μελέτες όσο και στην κλινική πράξη. Εντούτοις, ήδη από το 1975 μία μελέτη έδειξε ότι η υπέρταση ήταν παρούσα στο 60% των ασθενών με ανεύρυσμα της αορτής και στο 80% των ασθενών με διαχωρισμό της αορτής, ενώ και στις δύο περιπτώσεις τα ποσοστά είναι αρκετές φορές υψηλότερα από εκείνα του

γενικού πληθυσμού παρόμοιας ηλικίας και φύλου<sup>3</sup>. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης εξετάζεται η σχέση του θωρακικού ανευρύσματος και της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Οι αιμοδυναμικές ιδιότητες του καρδιαγγειακού συστήματος υποβάλλουν την αορτή σε σημαντικές μηχανικές δυνάμεις. Η παραγόμενη συστολική αορτική πίεση εξαρτάται από τον όγκο παλμού, τη διατασιμότητα της αορτής και την αντίσταση της αιματικής ροής. Κατά τη διάρκεια της συστολής, η κινητική ενέργεια του εξωθούμενου αίματος αποδίδεται στην αορτή. Καθώς η αορτή δέχεται τον όγκο παλμού, τα ελαστικά συστατικά της επιτρέπουν τη διάτασή της, μετατρέποντας ένα τμήμα της κινητικής ενέργειας σε δυναμική ενέργεια. Στη διαστολική φάση, η δυναμική ενέργεια καταναλώνεται, καθώς η αορτή επανέρχεται στην αρχική της κατάσταση, και καθώς η αορτική βαλβίδα είναι κλειστή, το αίμα ωθείται προς τα

Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Τσιούφης Κ., Βασ. Σοφίας 108, Αθήνα 11527 • Τηλ.: 213-2088386 • Fax: 213-2089522

Email: HYPERLINK "mailto:ksioufisks@hippocratio.gr" ksioufisks@hippocratio.gr

εμπρός στην περιφερική κυκλοφορία (ιδιότητα “Windkessel”). Κατά τη γήρανση, η αορτή χάνει την ελαστικότητά της και γίνεται πιο ευάλωτη σε αυτές τις παλμικές πιέσεις<sup>4</sup>.

Η εκφύλιση του μέσου χιτώνα της αορτής θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη μη τραυματικού αορτικού διαχωρισμού<sup>5</sup>. Οποιαδήποτε διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα την αποδυνάμωση του μέσου χιτώνα της αορτής οδηγεί σε αυξημένη τοιχωματική τάση, όπως εξηγείται από το νόμο του Laplace. Σύμφωνα με το νόμο αυτόν, η τοιχωματική τάση είναι ανάλογη της πίεσης (εν προκειμένω της αρτηριακής πίεσης) και της ακτίνας και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους του τοιχώματος του αγγείου. Αντίστοιχα, διεργασίες που αποδομούν το πάχος του αορτικού τοιχώματος, όπως η κυστική εκφύλιση του μέσου χιτώνα, αυξάνουν την τοιχωματική τάση στην οποία υποβάλλεται η αορτή. Με τη γήρανση της αορτής υπάρχει κατακερματισμός της ελαστίνης και αυξημένη αναλογία κολλαγόνου-ελαστίνης. Αυτή η προοδευτική απώλεια της ελαστικότητας του αορτικού τοιχώματος αυξάνει την τοιχωματική τάση. Η διαδικασία επιταχύνεται περαιτέρω, όταν συνυπάρχει υπέρταση.

### ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΟΡΤΙΚΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

Η εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή αγγειακών επιπλοκών, όπως ο διαχωρισμός και η ρήξη της θωρακικής αορτής, φαίνεται να σχετίζεται στενά με τη διάμετρο της ανιούσας αορτής<sup>6</sup>. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον αορτικό διαχωρισμό<sup>7</sup>. Από τα δεδομένα του Διεθνούς Μητρώου Οξέων Αορτικών Διαχωρισμών προκύπτει ότι το 71% των 519 ασθενών με αορτικό διαχωρισμό ήταν υπέρτατοι<sup>8</sup>. Επιπλέον, το μέγεθος της αορτικής ρίζας έχει δείχθει ότι προβλέπει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε μια μεγάλη ομάδα ηλικιωμένων ασθενών<sup>9</sup>.

### ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Όπως προειπώθηκε, η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί αύξηση της τοιχωματικής τάσης και για αυτόν το λόγο θεωρείται συνήθως ως βασική συνιστώσα για την ανάπτυξη ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της υπέρτασης και των διαστάσεων της αορτής παραμένει αμφιλεγόμενη<sup>10</sup>. Σε μια cross-sectional

ανάλυση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη HyperGEN, ο επιπολασμός της διάτασης της αορτής ήταν παρόμοιος μεταξύ των 2.096 υπέρτασικών ασθενών και των 361 νορμοτασικών, ενώ η διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος (BSA) διάμετρος της αορτής στους κόλπους του Valsalva ήταν οριακά μεγαλύτερη στα νορμοτασικά άτομα<sup>11</sup>. Τόσο post-mortem μελέτες<sup>12</sup> όσο και μελέτες απεικόνισης<sup>13</sup> προσπάθησαν να διευκρινίσουν αυτή τη σχέση με ασυνεπή και ενίοτε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρ’ όλα αυτά, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν υψηλό επιπολασμό υπερηχοκαρδιογραφικής διάτασης της αορτής στον υπέρταστο πληθυσμό, με σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>14</sup>.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 8 μελετών με 10.791 υπέρτασικούς ασθενείς ο επιπολασμός της διάτασης της αορτής ήταν 9,1%, με σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (12,7% vs 4,5%, odds ratio 3,15, CI 95% 2,68-3,71). Οι υπέρταστοι ασθενείς με διάταση της αορτής και αυτοί με φυσιολογικό μέγεθος είχαν παρόμοιες τιμές αρτηριακής πίεσης, αλλά οι πρώτοι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μάζα της αριστερής κοιλίας (Το SDs 0,52 CI 95% 0,41-0,63)<sup>15</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι η διάταση της αορτής είναι ένας συνηθισμένος φαινότυπος στους υπέρτασικούς ασθενείς, ιδίως στους άνδρες, αλλά οι τιμές της αρτηριακής πίεσης ιατροείου δεν φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τη διάμετρο της αορτής.

Η ύπαρξη διαφοράς στη διάμετρο της αορτικής ρίζας σχετιζόμενη με το φύλο, η οποία υφίσταται ακόμα και μετά από προσαρμογή για το σωματικό μέγεθος, επιβεβαιώνεται από τις περισσότερες μελέτες, ενώ αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο και με το υψηλότερο ποσοστό διαχωρισμού της θωρακικής αορτής που παρατηρείται στους άνδρες<sup>16</sup>.

Συστήνεται λοιπόν η χρήση εξειδικευμένων για το φύλο εξισώσεων για την πρόβλεψη των φυσιολογικών διαστάσεων της αορτικής ρίζας<sup>17</sup>. Οι ορμονικοί παράγοντες μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν την προδιάθεση για διεύρυνση της αορτής που παρατηρείται στους άνδρες, καθώς μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα στεροειδή των φύλων ρυθμίζουν την εναπόθεση κολλαγόνου και ελαστίνης, όπως και την έκφραση γονιδίων των μεταλλοπρωτεϊνών<sup>18</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο επιπολασμό της διάτασης της αορτής σε υπέρτασικούς ασθενείς, θα μπορούσε η διάταση αυτή να θεωρηθεί

βλάβη οργάνου-στόχου της υπέρτασης. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε, οι τιμές της αρτηριακής πίεσης δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη διάσταση της αορτής. Μία ασθενής σχέση μεταξύ της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαμέτρου της αορτικής ρίζας βρέθηκε σε ένα δείγμα 4.001 ασθενών από τη μελέτη Framingham Heart<sup>19</sup>. Στη μελέτη αυτή, η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το μέγεθος της αορτικής ρίζας. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και σε μια ανάλυση διαχρονικών δεδομένων του πληθυσμού Framingham, όπου η αύξηση του μεγέθους της αορτικής ρίζας σχετίζεται άμεσα με τις τιμές της μέσης αρτηριακής πίεσης, ενώ η σχέση ήταν αντιστρόφως ανάλογη για την πίεση σφυγμού<sup>20</sup>. Η αντίστροφη επίδραση που παρατηρήθηκε για τη μέση αρτηριακή πίεση και την πίεση παλμού στο μέγεθος της αορτής, ώθησε στην επανεξέταση της κλασικής θεώρησης σύμφωνα με την οποία η παθητική αορτική διάταση και η σκληρία οφείλονται στον κατακερματισμό της ελαστικής ως αποτέλεσμα της γήρανσης και του αυξημένου φορτίου πίεσης. Σύμφωνα με αυτή την παραδοσιακή άποψη, η διεύρυνση της αορτικής ρίζας και η αύξηση της πίεσης παλμού είναι δύο άρρηκτα συνδεδεμένα φαινόμενα, τα οποία σχετίζονται και με την αγγειακή γήρανση<sup>21</sup>. Η εναλλακτική θεώρηση υποστηρίζει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και μεγέθους της αορτής: μια μικρή αορτική ρίζα συνδέεται με μια υψηλότερη πίεση παλμού λόγω ασυμμετρίας μεταξύ της ροής στην αορτή και της διαμέτρου της, με αποτέλεσμα την αύξηση του εύρους του κύματος πίεσης<sup>22</sup>.

Το γεγονός ότι στις περισσότερες μελέτες δεν αναδείχθηκε κάποια σχέση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και του μεγέθους της αορτής πιθανόν να οφείλεται στο ότι στις μελέτες αυτές καταγράφηκε μόνο η αρτηριακή πίεση ιατρείου, ενώ δεν υπήρχαν δεδομένα κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, που πιθανότατα είναι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες. Επιπρόσθετα, για να αναδειχθεί αυτή η σχέση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η διάρκεια της υπέρτασης, κάτι το οποίο αποδεικνύεται και από το σχετικά χαμηλό επιπολασμό της αορτικής διάτασης (3,7%) σε νέους, μη θεραπευόμενους υπέρτασιους ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακές συννοσηρότητες<sup>23</sup>, ενώ ακόμη και η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να αποκρύψει αυτή τη σχέση.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που χρήζει περαιτέρω ανάλυσης είναι η σχέση της διαμέτρου της αορτής και της μάζας της αριστερής κοιλίας, που αποτυπώνεται σε πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις. Αυτή η σχέση μπορεί να οφείλεται στο αιμοδυναμικό φορτίο πίεσης, αλλά να μην αποτυπώνεται, όταν καταγράφεται μόνο η αρτηριακή πίεση ιατρείου. Εξάλλου, σε μια μελέτη με 519 νεοδιαγνωσθέντες υπέρτασιους ασθενείς, τα επίπεδα της βραδινής αρτηριακής πίεσης αναδείχτηκαν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της διάτασης της αορτής<sup>23</sup>. Από την άλλη πλευρά, στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συμμετέχουν πέρα από την αιμοδυναμική συνιστώσα και νευροορμονικοί παράγοντες (αυξημένος τόνος του συμπαθητικού και ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης). Αυτοί λοιπόν οι νευροορμονικοί παράγοντες είναι πιθανόν να επιδρούν άμεσα και στο τοίχωμα της αορτής. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι σε μια πρόσφατη μελέτη σε ενήλικες με σύνδρομο Marfan, η μείωση του ρυθμού διεύρυνσης της αορτικής ρίζας από τη χορήγηση λοσαρτάνης δεν σχετίζεται με την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης<sup>24</sup>.

#### **ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Σχεδόν όλες οι μελέτες διαπίστωσαν ότι η υπέρταση αυξάνει το ρυθμό διάτασης της ανιούσας αορτής σε προϋπάρχουσα ανευρύσματά της. Σε αντίθεση με τις κληρονομικές μορφές θωρακικών ανευρυσμάτων (σύνδρομο Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos, δίπτυχη αορτική βαλβίδα), τα ανευρύσματα που σχετίζονται με την υπέρταση επιπλέκονται συνήθως σε διαμέτρους άνω των 60 mm, ενώ ο κίνδυνος επιπλοκών αυξάνεται εκθετικά με την περαιτέρω αύξηση της διαμέτρου<sup>25</sup>.

Σε άτομα με φυσιολογική διάσταση της αορτής, ο ρυθμός αύξησής της είναι περίπου 0,9 mm στους άντρες και 0,7 mm στις γυναίκες ανά δεκαετία<sup>26</sup>. Από τη στιγμή που η αορτή γίνει ανευρυσματική, ο ρυθμός ανάπτυξής της επιταχύνεται και επηρεάζεται έντονα από το μέγεθός της. Η βάση δεδομένων από το Yale δείχνει ότι τα ανευρύσματα της θωρακικής αορτής αναπτύσσονται κατά μέσο όρο περίπου 1,2 mm ανά έτος. Ο ρυθμός αύξησης εξαρτάται από το μέγεθος του ανευρύσματος, καθώς η ετήσια αύξηση κυμαίνεται από 0,8 mm για μικρό ανεύρυσμα (40 mm) έως 1,6 mm για μεγάλο ανεύρυσμα (80 mm)<sup>27</sup>. Ο ρυθμός αύξησης

επιρεάζεται επίσης από τη θέση του ανευρύσματος. Τα ανευρύσματα της ανιούσας θωρακικής αορτής αναπτύσσονται βραδύτερα (0,7 mm/yr) από αυτά της κατιούσας (1,9 mm/yr).

## ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

### Πότε συστήνεται παρέμβαση

Είναι γνωστό ότι οι επιπλοκές του ανευρύσματος της αορτής μπορεί να είναι καταστροφικές, αν δεν διαγνωστούν έγκαιρα και αντιμετωπιστούν σωστά. Είναι επομένως απαραίτητο να γίνει πρόωμη διάγνωση και να διασφαλιστεί μια σωστή παρακολούθηση, προκειμένου να γίνει έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και να παραπεμφθεί την κατάλληλη χρονική στιγμή για εκλεκτική χειρουργική αποκατάσταση.

Η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση είναι η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη μείωση της θνησιμότητας. Διορθωτική χειρουργική επέμβαση συνιστάται, όταν η αορτή αγγίζει ένα μέγεθος όπου ο κίνδυνος επιπλοκών ισούται ή υπερβαίνει τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση.

Υπήρξαν πολλές μελέτες που προσπάθησαν να καθορίσουν ένα συγκεκριμένο μέγεθος στο οποίο θα πρέπει να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση, αλλά έχει φανεί ότι αυτό το μέγεθος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η υποκείμενη παθολογία, ο ρυθμός αύξησης, το οικογενειακό ιστορικό και σε κάποιο βαθμό τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ίδιου του ασθενούς. Μια αναδρομική μελέτη (η οποία περιελάμβανε λίγους μόνο ασθενείς με σύνδρομο Marfan) έδειξε ότι το μέγεθος που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αορτικού διαχωρισμού, ρήξης ή αιφνίδιου θανάτου ήταν τα 60 mm<sup>28</sup>. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος οξέως αορτικού διαχωρισμού δεν αυξήθηκε σημαντικά για διαστάσεις της αορτής μεταξύ 50 και 59 mm, ενώ σχεδόν για διαστάσεις μεγαλύτερες από 60 mm. Επομένως, είναι ασφαλές να συστήσουμε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, όταν η αορτή φθάσει σε διάμετρο τα 55 mm, εκτός αν ο ασθενής εμπίπτει στην κατηγορία της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας με παράγοντες κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό, υπέρταση, στένωση του ισθμού της αορτής, ρυθμός αύξησης >3 mm/yr), ή του συνδρόμου Marfan όπου η παρέμβαση πρέπει να γίνεται σε πιο πρώιμα στάδια σύμφωνα με τις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>29</sup>.

### Φαρμακευτική αγωγή

Εάν διαγνωστεί έγκαιρα, η ήπια έως μέτρια διάταση της ανιούσας αορτής μπορεί πιθανόν να ωφεληθεί από φαρμακευτικές αγωγές όπως οι β-αναστολείς και οι αναστολείς ΜΕΑ. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντικό να προλαμβάνονται και να αντιμετωπίζονται παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο. Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση - στόχο δεν υπάρχουν επίσημες συστάσεις. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την υπέρταση δεν γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτές τις καταστάσεις, αλλά υπονοείται ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται ο γενικότερος στόχος μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <140/90 mmHg. Ωστόσο, από κάποιους υποστηρίζεται η άποψη για πιο αυστηρούς στόχους σε επίπεδα <120/80 mmHg<sup>30</sup>, χωρίς όμως αυτό να προκύπτει από κάποια τυχαioποιημένη μελέτη.

Ο κλασικός στόχος της φαρμακευτικής αγωγής είναι η μείωση της τοιχωματικής τάσης στο ανευρυσματικό τμήμα της αορτής μειώνοντας την αρτηριακή πίεση και τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (dp/dt). Παρόλο που υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι η μείωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την έκβαση του ανευρύσματος, παραδοσιακά συνιστάται η μείωσή τους. Σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις υπάρχουν αρκετές αναφορές για πιθανές θεραπείες που στοχεύουν άμεσα τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές μεταβολές του ανευρύσματος, τροποποιώντας έτσι τη φυσική πορεία της νόσου, χωρίς να στοχεύουν απλώς στην καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών της.

**Β-αποκλειστές:** Φαίνεται ότι οι β-αποκλειστές είναι αποτελεσματικά φάρμακα για τη μείωση του ρυθμού αύξησης του αορτικού ανευρύσματος. Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας καθώς και της μείωσης του dp/dt στην αορτή, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την τοιχωματική τάση της αορτής. Μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και αναδρομικές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στη μείωση του ρυθμού αύξησης του ανευρύσματος<sup>31</sup>. Σε μία μικρή μελέτη 70 ασθενών με σύνδρομο Marfan, οι ασθενείς που έλαβαν προπρανολόλη είχαν μικρότερο ρυθμό αύξησης των αορτικών διαστάσεων (0,23 mm/yr vs 0,84 mm/yr, p<0,001) ενώ αυτό συνοδεύτηκε και με μείωση της θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν

εικονικό φάρμακο<sup>32</sup>. Οι ασθενείς με ήπια διατεταμένη αορτή είναι εκείνοι που επωφελούνται περισσότερο από το β-αποκλειστή, όπως φάνηκε σε μια παλαιότερη μελέτη του Haouzi<sup>33</sup>. Ωστόσο, σε μια νεότερη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής, αν και υπήρχε μια τάση υπέρ της προπρανολόλης, αυτή δεν έφτασε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας<sup>34</sup>. Να σημειωθεί ωστόσο ότι σε αυτή τη μελέτη το ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών στην αγωγή με προπρανολόλη ήταν χαμηλό, ενώ σε ασθενείς που την έλαβαν υπήρξε σημαντικά αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Δυστυχώς, το αν τα οφέλη αυτά μπορούν πραγματικά να προεκταθούν στον πληθυσμό χωρίς σύνδρομο Marfan παραμένει άγνωστο. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν δημοσιευτεί τυχαιοποιημένες μελέτες για την επίδραση των β-αναστολέων σε ασθενείς με ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής (εκτός από Marfan).

Δεδομένου ότι οι β-αποκλειστές από παθοφυσιολογική άποψη (μείωση του  $dp/dt$  και της αρτηριακής πίεσης) έχουν πιθανόν ευνοϊκή δράση στο αορτικό τοίχωμα, αλλά και δεδομένης της ασφάλειάς τους, θα πρέπει να προτιμώνται στη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών με ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής, υπό την προϋπόθεση ότι είναι καλά ανεκτοί από τον ασθενή.

**Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) / ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤΙ της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ARBs):** Είναι γνωστό ότι η αγγειοτενσίνη ΙΙ έχει πλειοτροπικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε αρτηριακό επίπεδο προωθεί την υπερτροφία του μέσου χιτώνα, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την ενεργοποίηση της NADH/NADPH οξειδάσης των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων. Επίσης, έχει δειχθεί ότι οι αΜΕΑ τόσο διεγείρουν όσο και αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και προωθούν την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο ανευρυσματικό τοίχωμα της αορτής<sup>35</sup>. Η λοσαρτάνη, ένας αναστολέας του υποδοχέα 1 της αγγειοτενσίνης (ARBs), φαίνεται να ασκεί το ευεργετικό της αποτέλεσμα στο αγγειακό τοίχωμα μέσω αποκλεισμού του TGF-β, μειώνοντας έτσι την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και προλαμβάνοντας το σχηματισμό ανευρυσμάτων σε ένα μοντέλο πειραματόζωων με σύνδρομο Marfan<sup>36</sup>.

Όσον αφορά μελέτες σε ανθρώπους, έχει δειχθεί σε μια μικρή μελέτη 10 ασθενών ότι η

προσθήκη περιδροπρίλης στην αγωγή με β-αποκλειστή μειώνει το ρυθμό αύξησης των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής<sup>37</sup>. Αρκετές μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως και το 2013 έδειξαν παρόμοια θετικά αποτελέσματα για τη λοσαρτάνη, και για το λόγο αυτό συστάθηκε η χρήση των φαρμάκων του άξονα σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2014.

Ωστόσο, από το 2015 και μετά δημοσιεύτηκαν δυο μεγάλες διπλές τυφλές μελέτες με 303 και 70 ασθενείς με σύνδρομο Marfan, στις οποίες μετά από παρακολούθηση 3 ετών, η λοσαρτάνη, παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, δεν μείωσε το ρυθμό διάτασης της αορτής<sup>38,39</sup>. Τα αρνητικά αποτελέσματα των τελευταίων μελετών πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι αυτές ήταν οι μοναδικές διπλές τυφλές μελέτες, θυμίζοντας μια παρόμοια κατάσταση με τις μελέτες της κατάλυσης των νεφρικών αρτηριών.

Η χρήση λοιπόν των φαρμάκων του άξονα έχει αμφίβολη θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με σύνδρομο Marfan, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να στηρίζουν τη χρήση τους σε ασθενείς με ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής.

**Στατίνες:** Οι στατίνες μειώνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και βελτιώνουν την κλινική έκβαση των ασθενών, όπως επίσης έχουν και πλειοτροπικές δράσεις. Μεταξύ των άλλων μειώνουν το οξειδωτικό στρες μέσω του αποκλεισμού της δράσης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Αυτή η δράση τους είναι ανεξάρτητη από τη μείωση των λιπιδίων και είναι εν μέρει αποτέλεσμα της καταστολής του συστήματος NADH/NADPH<sup>40</sup>. Η ευνοϊκή δράση των στατινών έχει φανεί μέσα από αρκετές μελέτες στα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής, όπου βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η αθηρωμάτωση. Όσον αφορά τα ανευρύσματα της θωρακικής αορτής, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση στατίνης συνδέεται με μείωση της ανάγκης χειρουργικής αποκατάστασης της αορτής<sup>41</sup>, ενώ σε άλλη μελέτη βρέθηκε σημαντικά μικρότερη διάμετρος της ανιούσας αορτής σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα που λάμβαναν στατίνες<sup>42</sup>.

### **Συστάσεις για άσκηση σε υπερτασικούς ασθενείς με ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής**

Παρόλο που φαίνεται πως η πλειονότητα των αορτικών διαχωρισμών εμφανίζεται χωρίς κάποιο εκλυτικό παράγοντα, είναι γνωστό ότι σε κάποιες

περιπτώσεις εμφανίζεται σε κατάσταση έντονης ισομετρικής προσπάθειας<sup>43</sup>. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται για την αποφυγή έντονης ισομετρικής δραστηριότητας, επειδή αυτές οι δραστηριότητες αυξάνουν απότομα την αρτηριακή πίεση και την τοιχωματική τάση της αορτής. Αντίθετα, η αερόβια άσκηση είναι γενικά ασφαλής, υπό τον όρο ότι ο ασθενής δεν εμφανίζει υπέρμετρη ινότροπη απάντηση. Συνεπώς, εάν ένας ασθενής επιθυμεί να κάνει έντονη αερόβια άσκηση, είναι συνετό να προηγηθεί μια δοκιμασία κόπωσης υπό πλήρη αντιυπερτασική αγωγή για να αξιολογηθεί η φυσιολογική απάντηση στην άσκηση και να διασφαλιστεί ότι η συστολική αρτηριακή πίεση δεν ξεπερνά τα 180 mmHg.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό στους υπερτασικούς ασθενείς, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται από τις κλινικές μελέτες σχέση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της διαμέτρου της αορτής. Θα πρέπει λοιπόν κατά την υπερηχοκαρδιολογική μελέτη των υπερτασικών ασθενών να εκτιμάται με προσοχή η διάσταση της ανιούσας αορτής. Όταν αυτή παρουσιάζει αυξημένες διαστάσεις, θα πρέπει να γίνεται πλήρης έλεγχος της θωρακικής αορτής με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία, καθώς και υπερηχογραφική εκτίμηση της κοιλιακής αορτής. Όσον αφορά την αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει β-αποκλειστή και ως δεύτερο φάρμακο πιθανόν κάποιο φάρμακο του άξονα. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να διασφαλίζεται η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

## SUMMARY

Konstantinidis D, Tsioufis K, Kalos Th, Nikolakopoulos E, Tousoulis D

### Thoracic aortic aneurysm in hypertensive patients

*Arterial Hypertension 2017; 26: 166-173.*

While the cardiac, renal and cerebral complications of hypertension are well known, its relationship with the aortic aneurysms tends to be neglected in both studies and clinical practice. Aortic dilatation is a common phenotype in hypertensive patients, to some extent considered by somebody to be a target organ damage. However, the relationship between hypertension and aortic dimensions remains contro-

versial, as studies have shown that office blood pressure values are not directly related to the thoracic aorta diameter. Traditionally in the treatment of hypertensive patients with aortic aneurysms beta-blockers andrenin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors are used, although studies that have shown benefit from their use regard patients with Marfan syndrome. Currently, no large randomized trial has shown that medical therapy can significantly slow or halt the progressive dilatation of the aorta in hypertensive patients. This paper reviews the relationship between arterial hypertension and thoracic aortic dilatation and the management of hypertensive patients with thoracic aortic aneurysm.

Key-words: Aortic aneurysm, hypertension.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004; 44: 398-404.
2. Statistical fact sheet 2013 update high blood pressure. Available at: HYPERLINK [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm\\_319587.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319587.pdf)
3. Roberts WC. The hypertensive diseases. Evidence that systemic hypertension is a greater risk factor to the development of other cardiovascular diseases than previously suspected. *Am J Med*. 1975; 59: 523-32.
4. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008 Dec; 2(6): 439-68.
5. Wheat MW Jr. Acute dissection of the aorta. *Cardiovasc Clin*. 1987; 17(3): 241-62.
6. Eleftheriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus non-surgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: S1877-S1880.
7. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121: e266-e369.
8. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara PT, Evangelista A, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter  $\geq$  5.5 cm is not a good predictor of type a aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007; 116: 1120-1127.

9. Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons > or U 65 years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006; 97: 270-275.
10. De Simone G, Chinali M. Aortic root dimension and hypertension: a chicken-egg dilemma. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 489-490.
11. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, et al. Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2001; 37: 1229-1235.
12. Sawabe M, Hamamatsu A, Chida K, Mieno MN, Ozawa T. Age is a major pathobiological determinant of aortic dilatation: a large autopsy study of community deaths. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 157-165.
13. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, Lacourciere Y, Arnold JMO, Ogilvie RI, et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 105-111.
14. Milan A, Avenatti E, Tosello F, Iannaccone A, Leone D, Magnino C, et al. Aortic root dilatation in essential hypertension: prevalence according to new reference values. *J Hypertens*. 2013; 31: 1189-1195.
15. Covella M, Milan A, Totaro S, Cuspidi C, Re A, Rabbia F, Veglio F. Echocardiographic aortic root dilatation in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014 Oct; 32(10): 1928-35.
16. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons 15 years of age. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1189-1194.
17. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuéllar-Calàbria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb; 28(2): 119-82.
18. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dille RJ, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005; 46: 1129-1134.
19. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995; 91: 734-740.
20. Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM, et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 122: 884-890.
21. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005; 45: 652-658.
22. Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet J-P, Izzo JL Jr, Neutel J, Kerwin LJ, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003; 108: 1592-1598.
23. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 531-538.
24. Groenink M, Den Hartog AW, Franken R, Radonic T, De Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3491-3500.
25. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*. 1999; 17: 615-35.
26. Vriz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 15; 112(8): 1224-9.
27. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 17-27.
28. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113: 476-91.
29. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1; 35(41): 2873-926.
30. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005; 111: 816-28.
31. Gadowski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: Effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg*. 1994; 19: 727-731.
32. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome.

- N Engl J Med.* 1994; 330: 1335-1341.
33. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, Maurer G, Siegel RJ. Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J.* 1997; 133: 60-3.
  34. Propranolol Aneurysm Trial Investigators: 2002. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: Results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 35: 72-79.
  35. Rizzoni D, Rodella L, Porteri E, et al. Effects of losartan and enalapril at different doses on cardiac and renal interstitial matrix in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2003; 25: 427-441.
  36. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006; 312: 117-121.
  37. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298: 1539-1547.
  38. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2015 Aug 21; 36(32): 2160-6.
  39. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Ruffilanchas JJ, Cortina J, Ferreira-González I, García-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2016 Mar 21; 37(12): 978-85.
  40. Ejiri J, Inoue N, Tsukube T, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: Protective role of statin and angiotensin II type 1 receptor blocker. *Cardiovasc Res.* 2003; 59: 988-996.
  41. Jovin IS, Duggal M, Ebisu K, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 1050-1054.
  42. Goel SS, Tuzcu EM, Agarwal S, et al. Comparison of ascending aortic size in patients with severe bicuspid aortic valve stenosis treated with versus without a statin drug. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1458-1462.
  43. Elefteriades JA, Hatzaras I, Tranquilli MA, Stout R, Shaw RK, Silverman D, Barash P. Weightlifting and rupture of silent aortic aneurysms. *JAMA.* 2003; 290: 2803.